

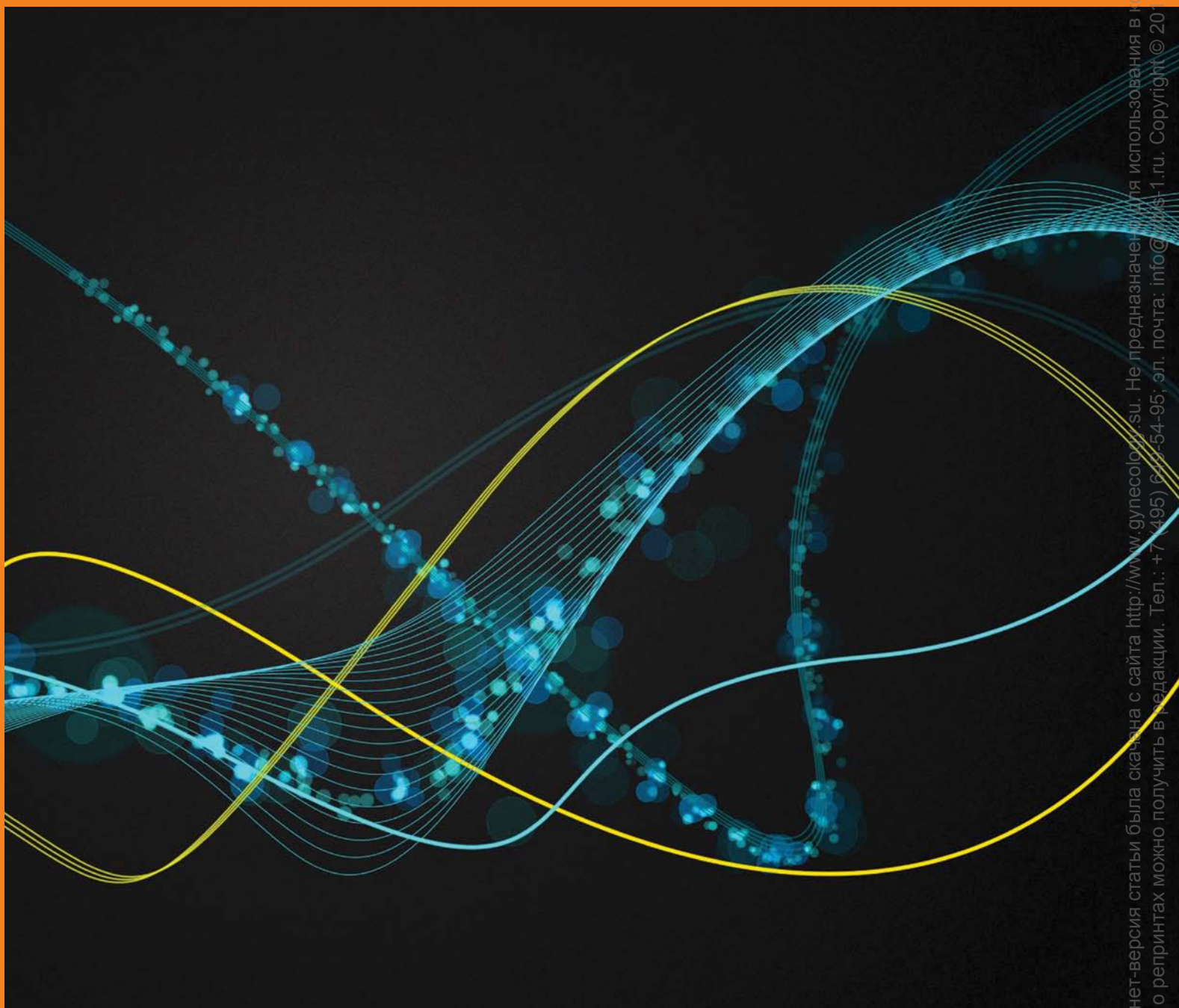
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2018 Vol. 12 No 4

www.gynecology.ru

Электронная версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначена для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@gyn.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Микрофлора мочевыводящих путей и кишечника у пациенток с хроническим эндометритом и его отсутствием

Е.Г. Кобаидзе

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 614000 Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Для контактов: Екатерина Глахоевна Кобаидзе, e-mail: eka7i@yahoo.com

Резюме

Воспаление считается типовым процессом, возникающим в ответ на повреждение, однако в настоящее время наблюдается увеличение количества больных с хроническими воспалительными процессами, у которых фактор альтерации определяется с трудом. Необходимо углубленное исследование патогенетических факторов возникновения хронического эндометрита (ХЭ) в параллельном срезе с гинекологической и соматической патологией, с изучением функционального состояния других органов и систем. **Цель исследования:** анализ взаимосвязи микрофлоры мочевыводящих путей, кишечника и данных соматического анамнеза у больных ХЭ. **Материалы и методы.** Проведено исследование микрофлоры кишечника и мочевыводящих путей с использованием микроскопических, микробиологических и молекулярно-биологических методов. Для предупреждения ложноположительных результатов и минимизации возможной контаминации проб использовали собственную разработанную методику. **Результаты.** Исследование микробиоты кишечника в когорте относительно здоровых пациенток и больных ХЭ показало значительное изменение микрофлоры у пациенток с ХЭ. Выявлена взаимосвязь болезней верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, в частности, хронического холецистита, гастрита, функционального нарушения кишечника с нарушением микрофлоры нижних отделов кишечника, что, соответственно, приобретает важное значение в вопросах комплексной терапии. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о необходимости индивидуализации комплекса фармакологических средств при лечении больных ХЭ, особенно у пациенток с нарушением фертильности. Стратегия лечения должна строиться на минимизации лекарственной агрессии с учетом сопутствующей патологии.

Ключевые слова: хронический эндометрит, микробиом кишечника и мочевых путей, соматические патологии

Статья поступила: 15.11.2018; в доработанном виде: 06.12.2018; принята к печати: 28.12.2018.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования: Кобаидзе Е.Г. Микрофлора мочевыводящих путей и кишечника у пациенток с хроническим эндометритом и его отсутствием. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(4):21–29. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.021-029.

Microflora of the urinary tract and intestines in patients without and with chronic endometritis

Ekaterina G. Kobaidze

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Health Ministry of Russian Federation; 26 Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia

Corresponding author: Ekaterina G. Kobaidze, e-mail: eka7i@yahoo.com

Abstract

Inflammation is considered a typical response to tissue injury. At present, we see an increasing number of patients with chronic inflammation, where the damaging factor is unclear. Specifically, the pathogenetic factors of chronic endometritis (CE) need to be studied both in the gynecological and somatic aspects of the disease, including the functional state of other organs and systems. **Aim:** to analyse the microflora of the urinary tract and the intestines in patients with CE and various somatic conditions. **Materials and methods.** The intestinal and urinary tract microflora were assayed using microscopic, microbiological and molecular biological methods. To prevent false positive results and minimize sample contamination, we used our own modification. **Results.** The intestinal microbiota in patients with CE significantly differed from that in relatively healthy controls. We found a relationship between the abnormal colon microflora and the diseases of the upper and lower gastrointestinal tract, in particular, chronic cholecystitis, gastritis, and functional disorders of the intestine. These findings may become important for combined therapy. **Conclusion.** The results indicate the need to individualize the pharmacological therapeutic treatment of patients with CE, especially those with impaired fertility. The treatment strategy should be based on minimizing the adverse drug effects, and considering the concomitant diseases.

Key words: chronic endometritis, intestinal and urinary microbiomes, somatic diseases

Received: 15.11.2018; **in the revised form:** 06.12.2018; **accepted:** 28.12.2018.

Conflict of interests

The author declares she has nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

For citation: Kobaidze E.G. Microflora of the urinary tract and intestines in patients without and with chronic endometritis. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(4):21–29 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.021-029.

Введение / Introduction

И.И. Мечников (1964) писал о болезнях, связанных с кишечной микрофлорой [1]. Воспаление считается типовым процессом, возникающим в ответ на повреждение, однако в настоящее время наблюдается увеличение количества больных с хроническими воспалительными процессами во всех странах мира. В медицине появилась необходимость активного исследования возможных взаимодействий различных представителей микрофлоры органов и систем человека и их роли в патогенезе хронического воспаления.

Среди разных факторов нарушения фертильности маточный фактор, в частности хронический эндометрит (ХЭ), остается одной из ведущих причин женского бесплодия. Единой тактики лечения больных ХЭ не существует; каждый исследователь вносит свою лепту в понимание лечебных аспектов данной патологии: исследуется использование антибиотиков, гормональных препаратов, физиотерапии, акупунктуры и йоги,

витамиотерапии и т. д., однако самой неоднозначной в лечении ХЭ является проблема идентификации, а потом элиминации инфекта. Назрела необходимость углубленного изучения патогенетических факторов данной патологии, но в параллельном срезе с гинекологической и соматической патологией. Следует изучить роль микрофлоры других органов и систем у больных с хронической воспалительной патологией матки.

Кишечная микробиота человека представлена до 10^{14} клеток, и это в 10 раз больше, чем количество клеток человека. Принятое в практической работе понятие «нормофлора» включает соотношение разных популяций микроорганизмов отдельных органов и систем, поддерживающее гомеостаз, необходимый для сохранения здоровья человека [2–4]. Дисбактериозом кишечника называют клинко-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава его микрофлоры с

последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений и возможным развитием желудочно-кишечных расстройств [2]. Дисбактериоз протекает с изменением нормального соотношения микрофлоры, в частности, со снижением содержания бифидобактерий и лактобактерий в кишечнике, ростом другой флоры, появлением кишечных палочек с патогенными свойствами и т. д. [2, 5].

В здоровом состоянии в организме человека количество и видовой состав бактерий меняются и находятся в зависимости от отдела кишечника. После поступления пищи в желудочно-кишечный тракт количество бактерий кратковременно значительно увеличивается, но потом возвращается к исходному уровню. Одним из главных физиологических механизмов, препятствующих патогенному росту и изменению соотношения микробов в кишечнике, является антибактериальное действие желчи и правильная кишечная перистальтика, т. е. нормальное функционирование всех органов желудочно-кишечного тракта – это залог сохранения здоровья.

За последнее десятилетие появилось много научных работ о роли нарушения кишечной микрофлоры в развитии многих соматических заболеваний, например, ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, воспалительных заболеваний кишечника, онкологической патологии, болезни почек, аллергии, аутоиммунной патологии [6–12]. Стоит отметить интересное исследование R.F. Schwabe и C. Jobin (2013) о взаимосвязи дисбиоза кишечника с нарушением флоры во влагалище, их роли в развитии воспалительных процессов, на фоне которых в дальнейшем развивается канцерогенез репродуктивных органов [4]. Микроорганизмы кишечника способны блокировать процессы репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты, вызывая раннее старение клетки и нарушение апоптоза [13, 14]. Важно, что не только уменьшение, но и синдром избыточного бактериального роста может быть причиной развития патологии, функциональных нарушений внепеченочных желчных путей, возникновения болезни кишечника, иммунных нарушений и т. д. [15].

Индустриализация, характер пищи, применение антибиотиков, гормональных препаратов и т. д. оказали негативное влияние на микробиоту кишечника, привели к снижению количества анаэробов, нарушению нормального соотношения микрофлоры, что в дальнейшем спровоцировало появление клинических симптомов, плохо диагностируемых в медицине.

Цель исследования: анализ взаимосвязи микрофлоры мочевыводящих путей, кишечника и данных соматического анамнеза у больных ХЭ.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено клиническое аналитическое проспективное исследование, в которое вошли 86 пациенток репродуктивного возраста. Обследованные были

разделены на 2 группы: группу I составили 33 практически здоровые женщины, которые обратились с целью подбора контрацептивных средств; группа II состояла из 53 пациенток с ХЭ. Критерии включения в исследование: морфологически подтвержденный ХЭ, отсутствие острой или обострения хронической соматической и гинекологической патологии. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ (протокол № 6 от 26.05.2016); все пациентки подписали информированное согласие.

Комплексное обследование всех пациенток выполнено на основании Приказа № 572-н от 01.01.2012. Клиническую оценку проводили по специально разработанной статистической карте, данные анамнеза фиксировали при личной беседе с пациенткой; также информацию получали из амбулаторной карты больной, из карты стационарного больного гинекологического отделения (в том числе проводили анализ карт по формам № 12, № 13, № 32 Росстата). Осуществляли детальное изучение анамнестических данных; особенно акцентировали внимание на жалобах со стороны соматических органов и систем, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы.

Для микроскопического исследования уретрального секрета готовили мазки, которые подвергали фиксации в смеси Никифорова и окраске по Граму. Идентификацию специфических патогенов (уреаплазмы, микоплазмы, хламидий, гонореи, кандиды, гарднереллы, трихомонад) производили путем ПЦР-диагностики (определение специфических фрагментов ДНК) материала из цервикального канала, отобранного с помощью цитологической щетки (Cytobrush). Несмотря на развитие молекулярно-генетических технологий, в практической и фундаментальной медицине при изучении микрофлоры культуральный метод не потерял своей актуальности: он позволяет не только выполнить дифференцировку микроорганизмов, но и определить чувствительность к антибактериальным препаратам; всем обследованным проведено микробиологическое исследование мочи и кала. Культуральное исследование биоценоза мочеполовых путей проводили с использованием молекулярно-генетических методов с учетом возможных изменений в разные дни менструального цикла. С целью предупреждения ложноположительных результатов при исследовании и для правильного подбора антибиотиков использовали методику, описанную в патенте на изобретение «Способ диагностики микробного фактора при хроническом неспецифическом эндометрите» [16]. При отборе проб и первичном посеве материала на питательные среды руководствовались методическими указаниями МУ 4.2.2039-05 [17, 18].

Для анализа взаимосвязей между частотами встречаемости признака в группе использовали критерий χ^2 , результаты рассчитывали в виде оценки доли признака (Q) с 95 % доверительным интервалом ($Q \pm q$), анализ межгрупповых различий по частотам встречаемости

признаков также выполнен с применением критерия χ^2 , отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Детальный анализ анамнестических данных в когортах практически здоровых женщин и больных ХЭ позволил выявить следующие особенности: средний возраст в группах соответствовал $31,90 \pm 6,2$ лет; анализ частоты встречаемости хронической воспалительной патологии органов репродуктивной системы в группе I показал, что хронические заболевания у обследованных женщин отсутствовали; нарушений менструальной функции не выявлено. Анализ репродуктивного анамнеза показал, что роды имели 11 женщин ($33,33 \pm 16,72$ %) в группе I; выявлены 5 случаев ($15,15 \pm 12,71$ %) выкидыша до 5 нед гестации; ни одного случая неразвивающейся беременности не установлено. Медицинские абортс делали в $24,24 \pm 15,2$ % ($n = 8$) случаев ($\chi^2 = 6,97$; $p = 0,008$), частота встречаемости данного признака внутри группы статистически значима. Более $96,97 \pm 6,08$ % женщин предохранялись от нежелательной беременности презервативом, что указывает о предпочтении данного вида контрацепции ($\chi^2 = 58,30$; $p < 0,001$); пролиферативные заболевания матки, такие как лейомиома, выявлены у $6,06 \pm 8,46$ % обследованных.

Детальный анализ анамнестических данных в когорте больных ХЭ (группа II) позволил выявить следующие особенности: роды имели $37,8 \pm 13,4$ % женщин; случаи выкидыша до 5–9 нед гестации были в $26,42 \pm 12,1$ %; у $24,5 \pm 11,8$ % – неразвивающаяся беременность; также обращает на себя внимание достаточно высокая частота медицинских абортс – $56,6 \pm 13,6$ % случаев, что по сравнению с группой относительно здоровых женщин достоверно выше ($\chi^2 = 7,374$; $p = 0,007$; ОШ = $4,074$; 95 % ДИ = $1,55–10,69$).

По сравнению с группой I у пациенток с ХЭ (группа II) установлена высокая частота воспалительных заболеваний органов малого таза (рис. 1А), в частности, хронический сальпингоофорит выявлен в

$35,85 \pm 13,22$ % случаях, что достоверно чаще, чем в группе относительно здоровых женщин ($\chi^2 = 6,85$; $p = 0,009$), хронический сальпингит – в $37,74 \pm 13,36$ % ($\chi^2 = 7,47$; $p = 0,006$), хронический цервицит – в $43,4 \pm 13,66$ % ($\chi^2 = 9,54$; $p = 0,002$), что также достоверно чаще у данной группы пациенток; на фоне высокой частоты хронической воспалительной патологии отмечена высокая частота нарушения менструальной функции (рис. 1Б) у $67,92 \pm 12,97$ % женщин с ХЭ ($p < 0,001$).

Обильные, частые менструации при регулярном цикле отмечены в $35,85 \pm 13,2$ % ($\chi^2 = 26,86$; $p < 0,001$), отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации (по МКБ N91) – в $26,42 \pm 12,1$ % ($\chi^2 = 26,86$; $p < 0,001$), у остальных наблюдались нерегулярные маточные кровотечения в межменструальном периоде. Особо отметим наличие статистически значимой взаимосвязи между частотой встречаемости выкидыша и наличием скудных и редких менструаций в анамнезе у больных ХЭ по критерию χ^2 ($p = 0,048$; ОШ = $4,571$; 95 % ДИ = $1,21–17,27$), при этом коэффициент корреляции являлся статистически значимым ($r = 0,02$; $p < 0,05$).

Среди пациенток с нарушением фертильности (бесплодие первичное и вторичное) неудачный исход вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) один раз и более зафиксирован у 22 женщин ($41,5 \pm 13,5$ %; $\chi^2 = 25,3$; $p < 0,001$) (рис. 2).

Особенностью соматического анамнеза в группах явилось наличие высокой частоты регистрации хронической патологии соматической системы у больных ХЭ. Функциональное нарушение кишечника в I группе имели $3,03 \pm 6,06$ %, во II – $67,9 \pm 12,9$ % больных ($\chi^2 = 32,34$; $p = 0,001$; ОШ = $67,76$; 95 % ДИ = $8,53–38,2$); хронический панкреатит в I группе отмечен у $9,09 \pm 10,2$ % женщин, во II – у $26,4 \pm 12,2$ % ($\chi^2 = 2,834$; $p = 0,09$; ОШ = $3,59$; 95 % ДИ = $0,94–13,64$); хронический тонзиллит в I группе выявлен у $6,06 \pm 8,46$ % обследованных, во II группе – у $30,2 \pm 12,6$ % ($\chi^2 = 5,77$; $p = 0,016$; ОШ = $6,703$; 95 % ДИ = $1,43–31,4$); хронический холецистит – у $3,03 \pm 6,06$ % и $64,2 \pm 13,2$ % обследованных в I и

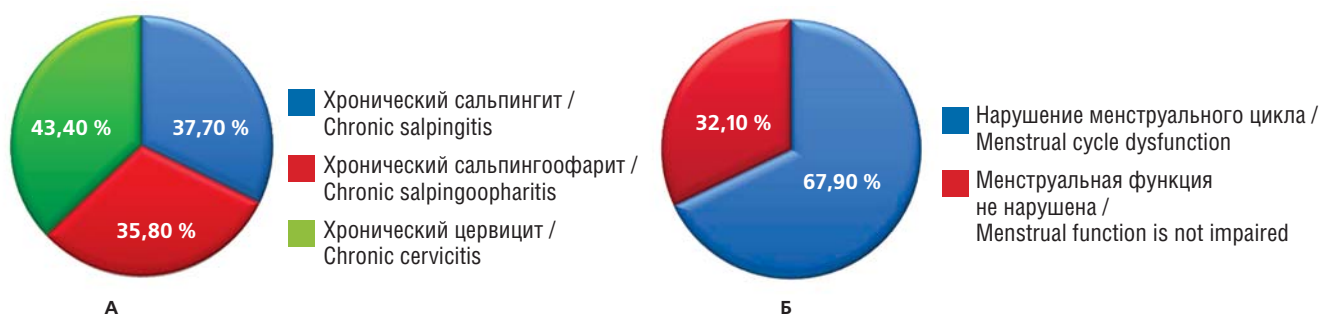


Рисунок 1. Хроническая патология органов репродуктивной системы (А) и особенности менструальной функции (Б) у пациенток с хроническим эндометритом (группа II).

Figure 1. Chronic diseases of the reproductive system (А) and peculiarities of the menstrual function (Б) in patients with chronic endometritis (group II).

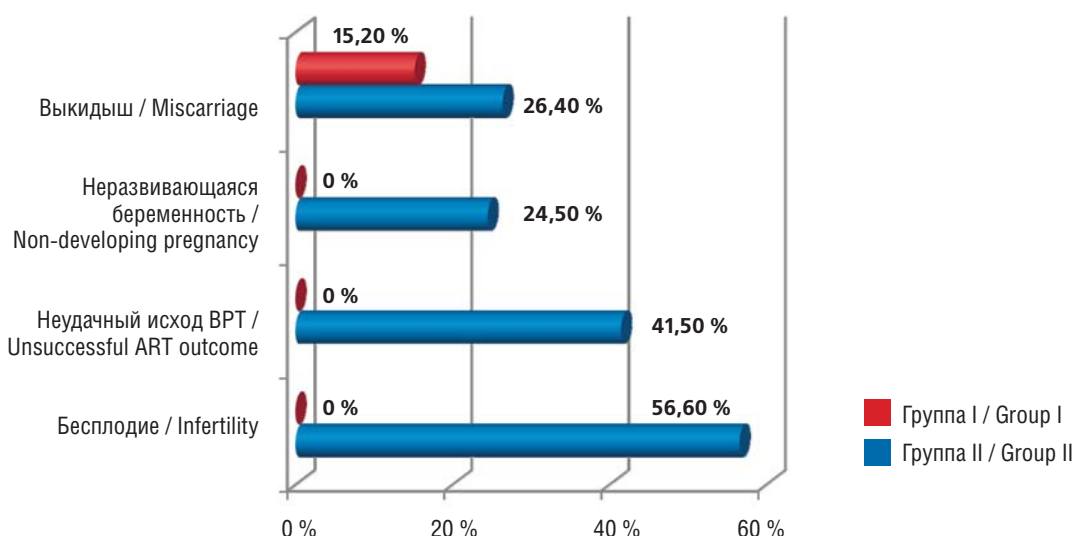


Рисунок 2. Количество пациенток с нарушением фертильности и неудачами ВРТ в анамнезе.

Примечание: ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии.

Figure 2. The number of patients with impaired fertility and past ART failures.

Note: ART – assisted reproductive technology.

II группах, соответственно ($\chi^2 = 28,99$; $p = 0,001$; ОШ = 57,26; 95 % ДИ = 7,24–452,7). Заболевания желудка, в частности, хронический гастрит, обнаружен у $52,8 \pm 13,8$ % пациенток с ХЭ ($\chi^2 = 13,73$; $p = 0,001$), хронический уретрит/цистит – у $52,8 \pm 13,8$ % обследованных с ХЭ ($\chi^2 = 13,73$; $p = 0,001$).

По результатам исследования микрофлоры кишечника в группах получены разные данные; однако у женщин с ХЭ (группа II) выявлены значительные, статистически значимые показатели, указывающие на патогенные нарушения микрофлоры кишечника (табл. 1).

Анализ данных позволил установить снижение в обеих группах обследованных женщин анаэробных представителей нормобиоты. Так, у относительно здоровых женщин (группа I) содержание бифидобактерий (*Bifidobacterium bifidum*) в среднем соответствовало 10^{6-7} КОЕ/г, у больных ХЭ (группа II) – 10^{4-5} КОЕ/г

(референтные значения – 10^9 – 10^{10} КОЕ/г). Информация о составе анаэробной микрофлоры кишечника в группах приведена на рисунке 3.

В обеих группах снижено количество бактероидов (референтные значения – 10^9 – 10^{10} КОЕ/г), *Fusobacterium* (референтные значения – 10^8 – 10^9 КОЕ/г), *Peptostreptococcus* (референтные значения – 10^9 – 10^{10} КОЕ/г), в группе здоровых женщин не выявлен рост *Clostridium*, в группе больных ХЭ клостридии имелись более чем у 20 % (референтные значения – 0 – 10^5 КОЕ/г). Известно, что при жизнедеятельности *Clostridium* образуются белки, ферменты, а также разные токсические вещества; *Clostridium* способны принимать участие в синтезе более чем 12 идентифицированных на сегодня в медицине токсинов; способны вызвать хронические заболевания разных отделов кишечника с нарушением образования иммунных клеток (Т-клеток) в нижних

Таблица 1. Снижение доли нормальной микробиоты в кишечнике у больных ХЭ.

Table 1. Reduction in the proportion of normal microbiota in the intestine of patients with CE.

Признак / Feature	Группа I / Group I (n = 33) n (%)	Группа II / Group II (n = 53) n (%)	χ^2	p	ОШ / OR	95 % ДИ / 95 % CI
Дефицит <i>Bifidobacterium bifidum</i> / Deficiency of <i>Bifidobacterium bifidum</i>	7 (21,2)	43 (81,1)	25,86	0,001*	27,73	5,97–128,8
Дефицит <i>Lactobacillus</i> / Deficiency of <i>Lactobacillus</i>	2 (6,0)	34 (64,2)	27,59	0,001*	15,97	5,41–47,11

Примечание: * – при сравнении групп I и II выявлены статистически значимые различия между частотами встречаемости данного признака.

Note: * – statistically significant differences between groups I and II are found for the occurrence rate.

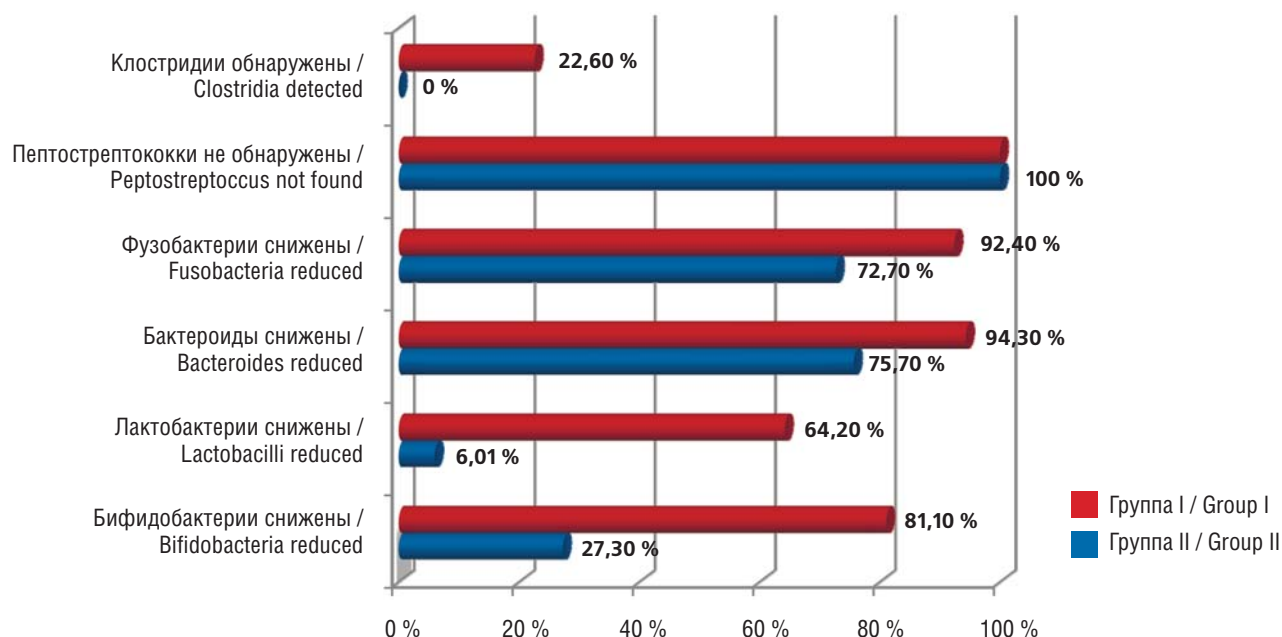


Рисунок 3. Композиция анаэробной микрофлоры кишечника у обследованных пациенток.

Figure 3. Composition of the anaerobic microflora in the intestine of the examined patients.

его отделах, приводящим к проблемам обмена желчных кислот (нарушается образование бутирата), что может оказывать последующее воздействие на метаболизм половых стероидов в организме, а это имеет огромное значение в отношении больных, получающих в терапии половые гормоны.

Анализ факультативно-анаэробной микрофлоры пациенток позволил выявить некоторые особенности (рис. 4). В группе I у 17 (51,5 %) женщин наблюдали достаточное количество *Escherichia coli* (*E. coli*), у 12 (36,6 %) выявлены *E. coli* гемолитической формы. В группе II у 21 (39,6%) пациентки количество *E. coli* типичного вида было достаточным, идентифицирована *E. coli* гемолитической формы у 13 (24,5 ± 11,8 %; $\chi^2 = 12,6$; $p < 0,001$), *E. coli* лактозонегативной формы — у 18 женщин (33,9 ± 11,8 %; $\chi^2 = 19,3$; $p < 0,001$).

Отдельно стоит отметить увеличение в кишечнике грибов рода *Candida albicans* — они были обнаружены у 23 (43,4 ± 13,7 %) пациенток с ХЭ в количестве более чем 10^5 КОЕ/мл против 2 случаев ($\chi^2 = 26,8$; $p < 0,001$) в группе практически здоровых женщин (микробная масса была менее чем 10^2 КОЕ/мл).

При выполнении корреляционного анализа у пациенток с ХЭ отметили наличие прямых ассоциаций с увеличением *Clostridium* в кишечнике и ростом микробной массы *E. coli* гемолитической и неподвижной форм, при этом расчет рисков в данной группе показал статистически достоверную связь развития нарушений (ОР = 4,923; 95 % ДИ = 1,95–12,0). Обнаружена статистически значимая связь между частотой встречаемости хронического гастрита у больных ХЭ и ростом количества гемолитической *E. coli* в кишечнике

по критерию χ^2 ($p = 0,013$; ОШ = 0,144; 95 % ДИ = 0,03–0,62), при этом коэффициент корреляции являлся статистически значимым ($p < 0,05$); расчет рисков у больных также статистически высокий (ОР = 0,342; ОР 95 % ДИ = 0,12–0,94).

Получена корреляционная связь между наличием функциональных нарушений кишечника и увеличением массы условно-патогенных энтеробактерий в кишечнике у пациенток с ХЭ ($r = 0,04$; $p < 0,05$); также определена положительная корреляционная связь между наличием хронического тонзиллита у больных и увеличением микробной массы *E. coli* неподвижной формы в кишечнике ($r = 0,04$; $p < 0,05$).

В общем анализе мочи у здоровых женщин не выявлено патологических отклонений, данные микроскопического исследования — без патологических изменений. Микробиологическое исследование позволило установить, что без учета микробной нагрузки рост микроорганизмов не получен только в 7 образцах мочи (21,2 ± 14,5 %); в 26 случаях (78,79 ± 14,5 %; $\chi^2 = 39,6$; $p < 0,001$) рост микроорганизмов имелся, но уровень бактериурии не превышал 10^{1-2} КОЕ/мл, что считается клинически незначимым; признаков неспецифического уретрита с хроническим течением (код по МКБ N34.1) и хронического цистита (код по МКБ N30.1) в этой группе не выявлено. Микробный пейзаж представлен *E. coli* в 22 образцах, из них у 11 (33,5 ± 16,7 %) обследованных выявлена *E. coli* гемолитической формы (единичные микробы, менее 10 КОЕ); в 6 случаях наблюдали рост *E. coli* типичной формы ($r = 0,04$; $p < 0,05$); в 5 (15,1 ± 12,7 %) случаях определено сочетание *E. coli* типичной формы

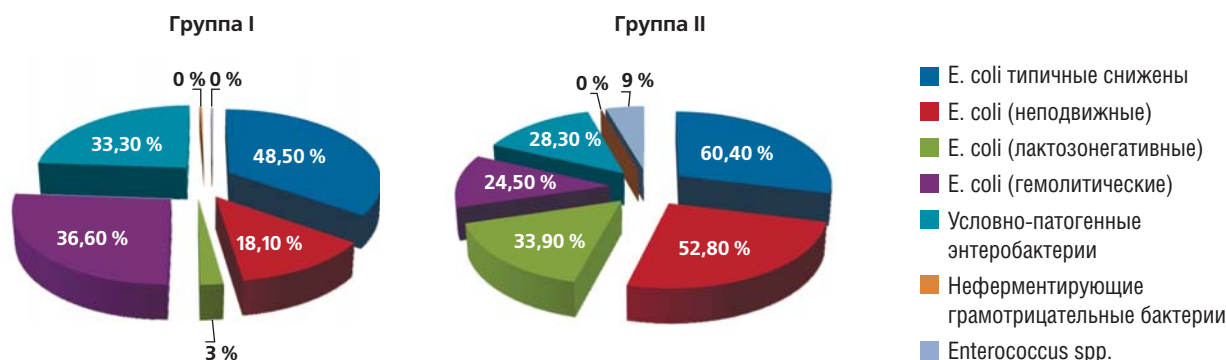


Рисунок 4. Композитный состав микрофлоры кишечника у обследованных пациенток.

Примечание: группа I – 33 практически здоровые женщины; группа II – 53 пациентки с хроническим эндометритом.

Figure 4. Composition of microflora in the intestine of the examined patients.

Note: Group I – 33 practically healthy women; Group II – 53 patients with chronic endometritis.

с другими *Enterobacteriaceae* ($p = 0,063$); в 4 ($12,1 \pm 11,5$ %) образцах обнаружены *Lactobacillus* spp.

В группе больных ХЭ 28 ($52,8 \pm 13,7$ %) пациенток имели в анамнезе неспецифический уретрит (код по МКБ N34.1) и хронический цистит (код по МКБ N30.1), что статистически значимо отличалось от группы здоровых женщин ($\chi^2 = 35,4$; $p < 0,001$). Результаты микроскопического исследования показали, что хотя количество лейкоцитов у больных ХЭ не превышало границу референтных значений для женщин, но медиана была выше ($4,0 \pm 1,5$ лейкоцитов в поле зрения), чем в группе практически здоровых женщин; бактерии визуализировались в 41 образце. При микробиологическом исследовании рост микроорганизмов получен в 40 ($75,5 \pm 11,8$ %) случаях, в 13 ($24,5 \pm 11,8$ %) он отсутствовал ($\chi^2 = 61,1$; $p < 0,001$); среднее значение бактериурии соответствовало 10^3 – 10^4 КОЕ/мл. При сравнении групп между собой статистически достоверно чаще выявлен рост бактерий в моче у пациенток с ХЭ ($\chi^2 = 24,6$; $p < 0,001$; ОШ = 13,84; ОШ 95 % ДИ = 4,69–40,9); расчет рисков также статистически значим (ОР = 2,767; ОР 95 % ДИ = 1,69–4,24).

Микробный пейзаж показал (рис. 5), что у большинства больных ХЭ преобладала *E. coli*: типичные и неподвижные формы – у 13 ($24,5 \pm 11,8$ %), $\chi^2 = 12,6$ ($p < 0,001$), гемолитическая форма – у 13 ($24,5 \pm 11,8$ %), $\chi^2 = 12,6$ ($p < 0,001$). В 7 ($13,21 \pm 9,3$ %) случаях обнаружены MRSE *Staphylococcus epidermidis* и *Klebsiella pneumoniae* ($\chi^2 = 5,51$; $p = 0,019$).

Отметим, что во всех 7 образцах *Klebsiella pneumoniae* сочеталась с *E. coli* гемолитической формы; в 2 ($3,7 \pm 5,2$ %) образцах мочи наблюдали сочетание *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus agalactiae* – группа В (статистически незначимо, $p = 0,475$), в 5 ($9,43 \pm 8,06$ %) образцах – *Enterobacteriaceae* и *E. coli* неподвижной формы ($p = 0,067$); у 3 больных ($5,6 \pm 6,3$ %; $p = 0,241$) обнаружен *Staphylococcus warneri*, хотя и в небольшом титре (менее 10^2 КОЕ/мл).

У больных ХЭ при увеличении количества анаэробов, клостридий в кишечнике достоверно часто наблюдали рост MRSE *Staphylococcus epidermidis* в посеве мочи по критерию χ^2 ($p = 0,009$; ОШ = 11,87; 95 % ДИ = 1,95–72,4); при этом коэффициент корреляции являлся статистически значимым ($r = 0,002$; $p < 0,05$), а расчет рисков развития сочетания признаков показывал высокую значимость (ОР = 4,1; ОР 95 % ДИ = 1,89–9,0). Хотя в кишечной микробиоте *Lactobacillus* spp. по сравнению с *Bifidobacterium* не является доминирующей микрофлорой у взрослых женщин, все равно при уменьшении доли *Lactobacillus* в кишечнике параллельно с *Bifidobacterium* наблюдали рост *Klebsiella pneumoniae* в пробах мочи ($\chi^2 = 7,85$; $p < 0,001$), коэффициент корреляции являлся статистически значимым ($r < 0,001$; $p < 0,05$).

Больные с нарушением микробиоты кишечника чаще имели рост пато-

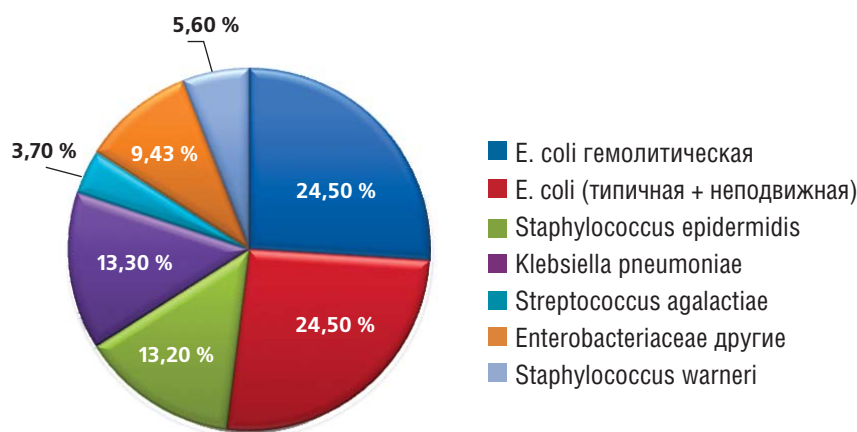


Рисунок 5. Результаты микробиологического исследования проб мочи у больных хроническим эндометритом.

Figure 5. Results of microbiological examination of urine samples from patients with chronic endometritis.

генов в пробах мочи, а снижение количества типичных *E. coli* в кишечнике положительно коррелировало с ростом *MRSE Staphylococcus epidermidis* в моче ($r = 0,006$; $p < 0,05$). Кроме того, рост *MRSE Staphylococcus epidermidis* в моче имел статистически значимую взаимосвязь с увеличением количества условно-патогенных энтеробактерий в кишечнике ($\chi^2 = 5,14$; $p = 0,02$; ОШ = 9,00; 95 % ДИ = 1,51–53,5); коэффициент корреляции являлся статистически значимым ($r = 0,006$; $p < 0,05$), риски развития таких нарушений высоки (ОР = 6,33; ОР 95 % ДИ = 1,38–29,2).

Пациентки с ХЭ, болеющие хроническим гастритом, чаще имели рост гемолитической *E. coli* в кишечнике ($p = 0,013$; ОР = 0,342; ОР 95 % ДИ = 0,12–0,94). Получена корреляционная связь между наличием функциональных нарушений кишечника и увеличением массы условно-патогенных энтеробактерий в кишечнике у больных ХЭ ($r = 0,04$); также установлена положительная корреляционная связь между наличием хронического тонзиллита у больных и увеличением массы *E. coli* неподвижной формы в кишечнике ($r = 0,04$).

Заключение / Conclusion

Многое в клинической картине дисбиотических проявлений зависит от варианта лидирующего условно-патогенного агента или их ассоциации, от компенсаторных возможностей макроорганизма, от степени изменения иммунной системы. При сравнении групп обследованных статистически достоверно чаще выявлен рост бактерий в моче у женщин с ХЭ,

что указывает на возможность контаминации половых путей у больных с хронической воспалительной патологией репродуктивной системы.

Исследование микробиоты кишечника в когорте практически здоровых женщин и больных ХЭ показало значительные изменения микрофлоры у пациенток с эндометритом. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* (чаще *Candida albicans*) относятся к условно-патогенным микроорганизмам; это сапрофитная микрофлора, их количество в кишечнике не должно превышать 10^4 КОЕ/г фекалий, а у больных ХЭ оно увеличено. Наблюдали рост кишечной палочки с патогенными свойствами, что, соответственно, оказывает негативное влияние на реактивность организма – болезнетворная микрофлора может напрямую подействовать на течение воспалительного процесса в организме. У больных ХЭ выявлена взаимосвязь болезней верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, в частности, хронического гастрита, функционального нарушения кишечника с нарушением микрофлоры нижних отделов кишечника, что, соответственно, приобретает важное значение в вопросах комплексной терапии.

Полученные результаты, на наш взгляд, свидетельствуют о необходимости индивидуализировать комплекс фармакологических средств при лечении больных ХЭ, особенно пациенток с нарушением фертильности. Стратегия лечения должна строиться на минимизации лекарственной агрессии с учетом сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей.

Литература:

- Мечников И.И. Этюды оптимизма. М.: Наука, 1964. 340 с.
- Приказ МЗ РФ № 231 от 9 июня 2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта "Протокол ведения больных дисбактериозом кишечника"». 75 с. Режим доступа: <https://zakonbase.ru/content/base/61570>. [Дата доступа: 06.12.2018].
- Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C. et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:859–904.
- Schwabe R.F., Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(11):800–12.
- Нормальная физиология: учебник. Под ред. академика РАМН К.В. Судакова. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015. 880 с.
- Larsen N., Vogensen F.K., van den Berg F.W. et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from nondiabetic adults. *PLoS One.* 2010;5:e9085.
- Арутюнов Г.П., Кафская Л.И., Былова Н.А. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных классах хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность.* 2005;(5):176–80.
- Гриневиц В.Б., Захарченко М.М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2003;(3):13–20.
- Joossens M., Huys G., Snockaert M. et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut.* 2011;60:631–7.
- Scanlan P.D., Shanahan F., Clune Y. et al. Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis. *Environ Microbiol.* 2008;10(3):789–98.
- Penders J., Stobberingh E.E., van den Brandt P.A., Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy.* 2007;62(11):1223–36.
- Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G. Autoimmune disease in the era of the metagenome. *Autoimmun Rev.* 2009;8(8):677–81.
- Fall S., Mercier A., Bertolla F. et al. Horizontal gene transfer regulation in bacteria as a «spandrel» of DNA repair mechanisms. *PLoS One.* 2007;2(10):e1055.
- Goukassian D.A., Gilchrist B.A. The interdependence of skin aging, skin cancer, and DNA repair capacity: a novel perspective with therapeutic implications. *Rejuvenation Res.* 2004;7(3):175–85.
- Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor- α in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2001;48:206–11.
- Падруль М.М., Захарова Ю.А., Кобаидзе Е.Г. Способ диагностики микробного фактора при хроническом неспецифическом эндометрите. *Патент РФ № 2624855 от 07.07.2017.* Бюл. № 19. 6 с. МПК G01N33/48, G01N33/483, G01N33/497. Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/262/2624855.html>. [Дата доступа: 06.12.2018].
- МУ 4.2.2039-05. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории: методические указания. 2006. 126 с. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200044664>. [Дата доступа: 06.12.2018].
- Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». 95 с. Режим доступа: http://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_12667.htm. [Дата доступа: 06.12.2018].

References:

1. Mechnikov I.I. Etudes of optimism. [Etyudy optimizma]. Moskva: Nauka, 1964. 340 s (in Russ.).
2. Order of Health Ministry of Russian Federation № 231 from June 9, 2003 «On Approval of the Industry Standard for the "Protocol for the management of patients with intestinal dysbacteriosis"». [Prikaz MZ RF № 231 ot 9 iyunya 2003 g. «Ob utverzhdenii otraslevogo standarta "Protokol vedeniya bol'nyh disbakteriozom kishchnika"»]. 75 s (in Russ.). Available at: <https://zakonbase.ru/content/base/61570>. [Accessed: 06.12.2018].
3. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C. et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:859–904.
4. Schwabe R.F., Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(11):800–12.
5. Normal physiology: a textbook. [Normal'naya fiziologiya: uchebnik (Pod red. akademika RAMN K.V. Sudakova)]. Moskva: GEOTAR-Media, 2015. 880 s (in Russ.).
6. Larsen N., Vogensen F.K., van den Berg F.W. et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from nondiabetic adults. *PLoS One.* 2010;5:e9085.
7. Arutyunov G.P., Kafskaya L.I., Bylova N.A. Qualitative and quantitative indices of a large intestine microflora at various classes of chronic heart failure. [Kachestvennye i kolichestvennye pokazateli mikroflory tolstogo kishchnika pri razlichnykh klassakh hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti]. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2005;(5):176–80 (in Russ.).
8. Grinevich V.B., Zakharchenko M.M. Modern ideas about the value of the intestinal microbiocenosis of a person and how to correct his disorders. [Sovremennye predstavleniya o znachenii kishchnogo mikrobiocenoza cheloveka i sposoby korrektsii ego narushenij]. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti.* 2003;(3):13–2 (in Russ.).
9. Joossens M., Huys G., Cnockaert M. et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut.* 2011;60:631–7.
10. Scanlan P.D., Shanahan F., Clune Y. et al. Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis. *Environ Microbiol.* 2008;10(3):789–98.
11. Penders J., Stobberingh E.E., van den Brandt P.A., Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy.* 2007;62(11):1223–36.
12. Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G. Autoimmune disease in the era of the metagenome. *Autoimmun Rev.* 2009;8(8):677–81.
13. Fall S., Mercier A., Bertolla F. et al. Horizontal gene transfer regulation in bacteria as a «spandrel» of DNA repair mechanisms. *PLoS One.* 2007;2(10):e1055.
14. Goukassian D.A., Gilchrest B.A. The interdependence of skin aging, skin cancer, and DNA repair capacity: a novel perspective with therapeutic implications. *Rejuvenation Res.* 2004;7(3):175–85.
15. Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor- α in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2001;48:206–11.
16. Padrul M.M., Zakharova Yu.A., Kobaidze E.G. Method for the diagnosis of the microbial factor in chronic nonspecific endometritis. [Sposob diagnostiki mikrobnogo faktora pri hronicheskom nespecificheskom endometrite]. *Patent RF № 2624855 ot 07.07.2017.* Byul. № 19. 6 s. MPK G01N 33/48 G01N 33/483 G01N 33/497 (in Russ.). Available at: <http://www.findpatent.ru/patent/262/2624855.html>. [Accessed: 06.12.2018].
17. MU 4.2.2039-05. Technique of collecting and transporting biomaterials in microbiological laboratories: guidelines. [MU 4.2.2039-05. Tekhnika sbora i transportirovaniya biomaterialov v mikrobiologicheskikh laboratorii: metodicheskie ukazaniya]. 2006: 126 s (in Russ.). Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200044664>. [Accessed: 06.12.2018].
18. Order of Health Ministry of the USSR № 535 from 04.22.1985 «On the unification of microbiological (bacteriological) research methods used in the clinical diagnostic laboratories of medical and prophylactic institution». [Prikaz MZ SSSR № 535 ot 22.04.1985 «Ob unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyah lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij»]. 95 s (in Russ.). Available at: http://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_12667.htm. [Accessed: 06.12.2018].

Сведения об авторе:

Кобаидзе Екатерина Глахоевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ. E-mail: eka7i@yahoo.com.

About the author:

Ekaterina G. Kobaidze – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, PSMU n.a. acad. E.A. Wagner HM of RF. E-mail: eka7i@yahoo.com.